

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ МАТКИ (ЛЕКЦИЯ)

Порханова Н.В.

кафедра онкологии КГМУ

г. Краснодар

Трофобластическая болезнь

Уникальное заболевание,
развивающееся из
аллотрансплантатов

В понятие трофобластическая болезнь входят:

- Доброкачественная формы заболевания
 - полный пузырный занос
 - частичный пузырный занос
- Переходные форма заболевания
 - инвазивный пузырный занос
- Злокачественные формы опухоли
 - хориокарцинома
 - трофобластическая опухоль плацентарного ложа
 - эпителиоидная трофобластическая опухоль

Трофобластические опухоли матки (морфологическая картина)

ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС – отёк некоторых или всех ворсин и гиперплазия трофобласта.

ИНВАЗИВНЫЙ ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС – опухолевый или опухолевоподобный процесс, инвазирующий миометрий, характеризующийся гиперплазией трофобласта и сохранением структуры плацентарных ворсин.

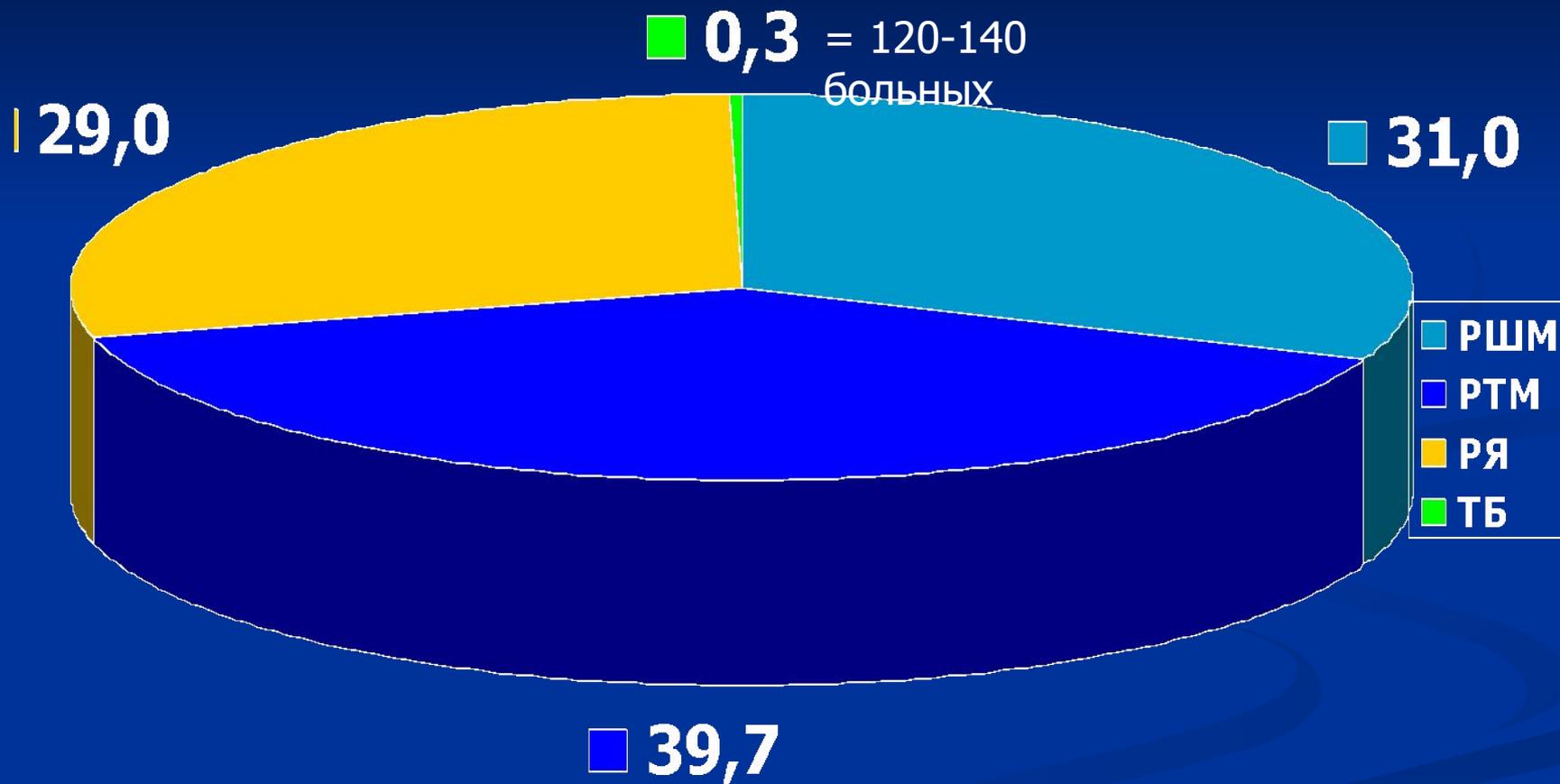
ХОРИОКАРЦИНОМА – развивается из эпителия трофобласта, содержит элементы цитотрофобласта и синцитиотрофобласта.

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛОЖА (опухоль плацентарной площадки) – возникает из трофобласта плацентарного ложа и состоит из элементов интерстициального цитотрофобласта в отличие от хориокарциномы, развивающейся из трофобласта ворсин плаценты.

ЭПИТЕЛИОИДНАЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ – содержит пролиферирующие мономорфные клетки промежуточного трофобласта.

- Частота заболевания различна и зависит от географического места жительства, этнической принадлежности и социально-экономического статуса женщин.
- Частота трофобластической болезни во всем мире составляет менее 1% от всех онкогинекологических заболеваний.
- В Японии на 1000 беременностей приходится 2 наблюдения, в Европе и Северной Америке < 1 наблюдения. Существуют эндемические районы, где патология встречается на каждые 120 беременностей. После 35 лет риск заболевания возрастает в 2 раза, после 40 лет в 7,5 раза.

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов в России 2016 г.



По кабинету 3206 поликлиники РОНЦ ежегодно проходит около 150 больных трофобластической болезнью

Симптоматика

- Самый частый симптом – **кровянистые выделения**, встречающиеся в 97% наблюдений и связанные с отслойкой ПЗ от децидуальной оболочки.
- **Увеличение размеров матки**, не соответствующее сроку беременности. Увеличение связано с наличием крови в матке и ростом хориона. Отмечаются очень высокие показатели β -субъединицы хорионического гонадотропина (ХГ).

Текалютеиновые кисты яичников

- Отмечаются у более чем 70% пациенток,
- Связаны с гиперпродукцией ХГ.
- Размеры кист составляют от 6 до 20 см.
- Могут быть пунктированы под УЗТ, при лапароскопии.
- Возможен перекрут, разрыв опухоли.

- **Преэклампсия** развивается у 27% беременных с полным ПЗ.
 - характеризуется артериальной гипертонией, протеинурией, гиперрефлексией.
- **Неукротимая рвота** беременных наблюдается в 25% случаев.
- **Тиреотоксикоз** отмечается в 7% наблюдений
 - связан с очень высокими цифрами β -ХГ.

Частичный пузырный занос

Клиническая картина при ЧПЗ более скудная. В 97% наблюдений ошибочно ставится диагноз неполный аборт. Уровень β -ХГ чаще низкий.

■ Симптоматика

- кровянистые выделения из половых путей отмечались у 72,8% больных,
- значительное увеличение матки в 3,7%
- преэклампсия в 2,5% наблюдений.

Неукратимая рвота, текалютеиновые кисты яичников, тифеотоксикоз в литературе не описаны.

ДИАГНОСТИКА ПЗ

- Оценка клинических симптомов во время беременности;
- (УЗКТ) органов малого таза;
- определение сывороточного уровня бета-ХГ (при нормальной беременности пик ХГ - в 9-10 недель, не выше 150 000 мМЕ/л, с последующим снижением уровня).

ТАКТИКА ВРАЧА ПРИ ПЗ

- Вакуум-эвакуация пузырьного заноса с контрольным острым кюретажем;
- Гистологическое исследование материала;
- пациентки с резус-отрицательной кровью и частичным пузырьным заносом должны получить антирезус иммуноглобулин;
- в последующем - тщательный мониторинг в течение года

МОНИТОРИНГ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ПЗ

- Еженедельное исследование сывороточного уровня бета-ХГ до получения 3 последовательных отрицательных результатов, затем ежемесячно в течение 6 мес., далее - 1 раз в 2 мес. в течение следующих 6 мес.

В норме уровень бета-ХГ нормализуется через 4-8 недель после эвакуации ПЗ. Повышенный уровень ХГ после 8 недель может свидетельствовать о развитии злокачественной трофобластической опухоли, что требует обязательного повторного обследования больной (гинекологический осмотр, УЗКТ органов малого таза и рентгенограмма легких). Исключение: допустимо наблюдение до 16 недель только при постоянном снижении уровня ХГ.

Химиотерапия после удаления
ПЗ при постоянном снижении
уровня ХГ до нормальной
величины не проводится.

Исключение составляют
пациентки, у которых
невозможен мониторинг после
удаления ПЗ. Им рекомендуется
химиотерапия.

Прогностические факторы при пузырном заносе

- Неблагоприятные:
 - высокий уровень β -ХГ (более 100 тыс. МЕ/л)
 - значительное увеличение матки
 - текалютеиновые кисты (более 6 см)
- Исходом полного ПЗ часто являются трофобластические опухоли:
 - в 15% инвазивные формы,
 - в 4% с метастазами.
 - Чем старше больная, тем выше риск перехода в трофобластическую форму.
- При ЧПС факторы риска трофобластических опухолей неизвестны, инвазивные формы заболевания встречаются в 4%.

Осложнения при пузырном заносе.

- разрыв матки
- кровотечение из полости матки
- анемия
- перекрут ножки лютеиновой кисты
- развитие хорионкарциномы
- лихорадочное состояние

Признаки озлокачествления.

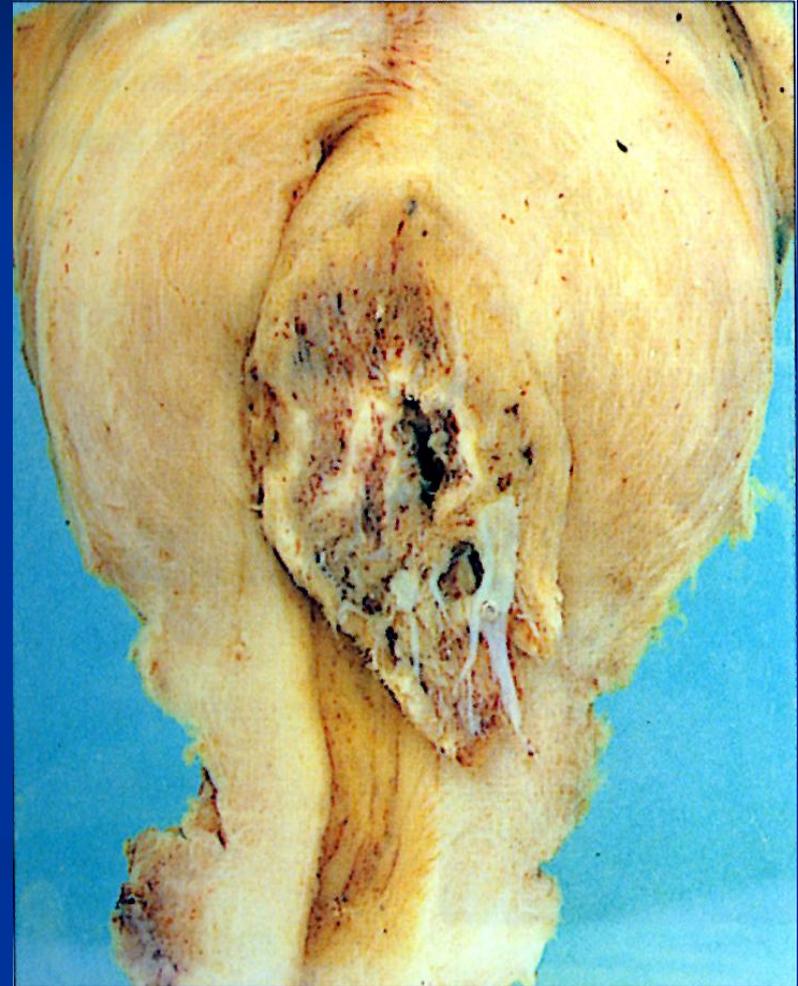
- длительная положительная реакция ХГ
- кровянистые выделения после удаления пузырного заноса
- увеличенные размеры матки
- сохранение или появление лютеиновых кист после удаления пузырного заноса.

Трофобластические опухоли

Недиссеминированные формы

инвазивный пузырный занос

- Встречается у 15% пациенток, которым был эвакуирован ПЗ и очень редко после самопроизвольного аборта, родов и внематочной беременности.



Симптоматика

- Периодические кровянистые выделения из половых путей.
- Текалютеиновые кисты яичников.
- Неравномерная инволюция матки после эвакуации пузырного заноса.
- Высокий уровень β -ХГ после эвакуации ПЗ или его рост.

- При трофобластических недиссеминированных формах опухоли возможна глубокая инфильтрация миометрия вплоть до внутрибрюшного кровотока или маточного кровотока в случае прорастания маточных сосудов.

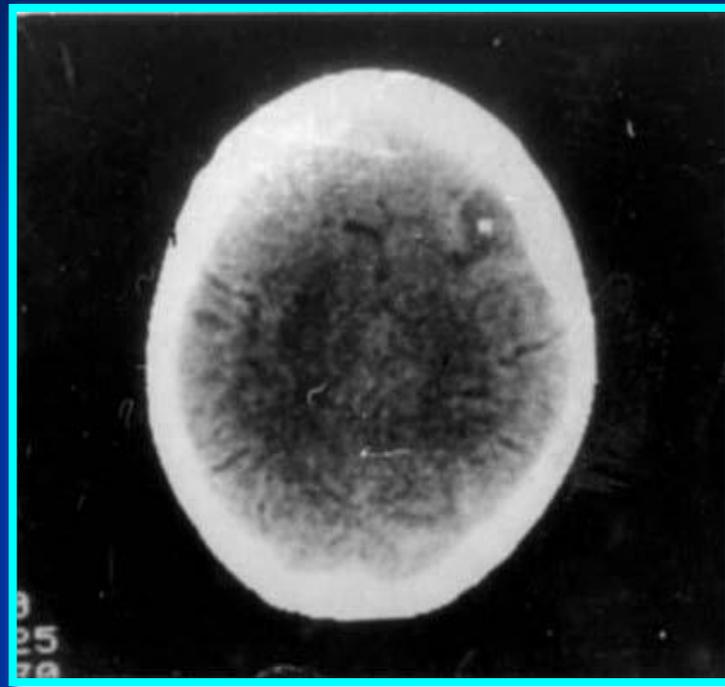
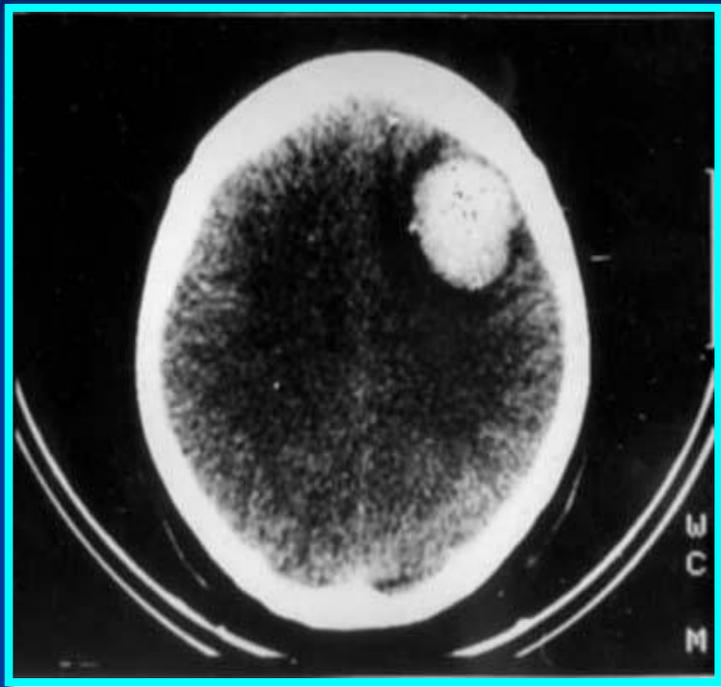
Ошибочные диагнозы при хориокарциноме

Дисфункция яичников	33%
Беременность, патологическая беременность	19,3%
Внематочная беременность	13%
Плацентарный полип, эндометрит, миома матки	11%
Пневмония	8%
Туберкулез лёгких	7,5%
Плеврит	3,7%
Опухоль лёгкого	0,5%
Опухоль почки	1%
Опухоль головного мозга	1%

Метастазы хориокарциномы

-	в легкие (солитарные, множественные альвеолярные, эмболического характера);	70-80%
-	во влагалище	35-40%
-	в параметрии	13-15%
-	в головной мозг	13-21%
-	в печень	10-16%
-	в придатки матки	1,5%
-	в кишечник	4%
-	в почки	5-10%
-	в шейку матки	1%

Метастазы в ГОЛОВНОМ МОЗГЕ



Классификация трофобластических опухолей матки (ВОЗ)

I стадия	-	поражение ограничено маткой, метастазов нет
II стадия	-	поражение распространяется за пределы матки, но всё ещё ограничено половыми органами
III стадия	-	метастазирование в легкие
IV стадия	-	метастатическое поражение других органов

Трофобластические опухоли

TNM	FIGO*	TNM Клиническая классификация
		T -Первичная опухоль
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
TO		Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль ограничена маткой
T2	II	Опухоль распространяется на другие структуры гениталий: влагалище, яичники, широкую связку, маточную трубу в виде метастазов или непосредственного прорастания
M1a	*III	Метастазы в легком(их)
M1b	IV	Другие отдаленные метастазы с поражением или без поражения легких.
<u>Примечание.</u>		* Стадии I-IV подразделяются на A и B, с учетом факторов прогноза.

Трофобластические опухоли

		М - Отдаленные метастазы
MX		Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
MO		Нет признаков отдаленных метастазов
M1		Имеются отдаленные метастазы
	M1a	Метастазы в легком(их)
	M1b	Другие отдаленные метастазы с поражением или без поражения легких
<u>Примечание.</u>		Метастазы в гениталиях (влагалище, яичник, широкая связка, маточная труба) классифицируются как T2. Любое вовлечение других структур классифицируют как M.

Диагностика ЗТО

- изучение жалоб
- данные анамнеза (перенесенная беременность)
- гинекологический осмотр
- уровень ХГ в сыворотке крови
- УЗКТ органов малого таза (выявляет первичную опухоль в матке от 0,4 см в диаметре)
- рентгенологическое исследование легких
- РКТ головного мозга (при III и IV стадиях)
- УЗКТ печени, почек, селезенки, забрюшинных л/у (при наличии метастазов в легких)
- РКТ лёгких (при высоком уровне ХГ без визуализируемой опухоли)
- МРТ головного мозга с контрастированием (при выявлении метастазов в головном мозге)
- для ТОПА – иммуногистохимическое определение плацентарного лактогена в ткани опухоли

Диагностика трофобластической опухоли во время беременности имеет особенности. Одним из критериев диагноза может быть отсутствие снижения уровня ХГ в сыворотке крови после 12 недель беременности. Кроме этого, целесообразно оценить динамику другого гормона беременности - альфа-фетопротеина (АФП), уровень которого в норме с 11 недель начинает прогрессивно увеличиваться. Если уровень ХГ повышается после 11 недель беременности и при этом отмечается снижение уровня АФП, можно думать о возникновении трофобластической болезни. При этом концентрация ХГ в сыворотке крови в несколько раз выше соответствующей данному сроку нормы.

**Основная роль в лечении
трофобластической опухоли
принадлежит
консервативным методам
терапии –
лекарственному
лечению!**

Планирование лечения больных ЗТО.

Лечение больных трофобластическими опухолями следует проводить в специализированной клинике, располагающей всеми современными возможностями диагностики, а главное – опытом успеха лечения таких больных. Лечение всегда начинается со стандартной химиотерапии первой линии, режим которой определяется степенью риска возникновения резистентности опухоли по шкале FICO. Пациенткам, начавшим ранее нестандартные режимы химиотерапии, для оценки степени риска следует обязательно начать стандартную химиотерапию. Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить параллельно с интенсивной гемостатической терапией.

Наблюдение в процессе химиотерапии.

Динамика опухолевого процесса оценивается с помощью ХГ еженедельно, общий анализ крови выполняется также еженедельно, биохимический анализ крови и общий анализ мочи – 1 раз в 2 недели; дополнительные исследования при эффективном лечении (УЗКТ, рентгенологическое исследование и др.) выполняются только по показаниям. Эффективным считается лечение, при котором наблюдается прогрессивное снижение уровня ХГ. Лечение проводится до нормализации уровня ХГ с обязательными последующими 2 курсами профилактической химиотерапии в аналогичном режиме либо до появления признаков резистентности опухоли.

Основные причины резистентности ЗТО:

- неадекватное планирование химиотерапии первой линии;
- нарушение режима стандартной химиотерапии (уменьшение дозы препаратов, увеличение интервалов между курсами, необоснованное сокращение продолжительности химиотерапии);
- необоснованная смена режимов химиотерапии;
- отказ от профилактических курсов химиотерапии;
- биологические особенности опухоли (редко).

Первыми признаками возникновения резистентности ЗТО являются:

- увеличение уровня ХГ во время или в течение 6 мес. после окончания химиотерапии, зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней;
- плато или снижение уровня ХГ менее 10%, зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней.

Показаниями к хирургическому

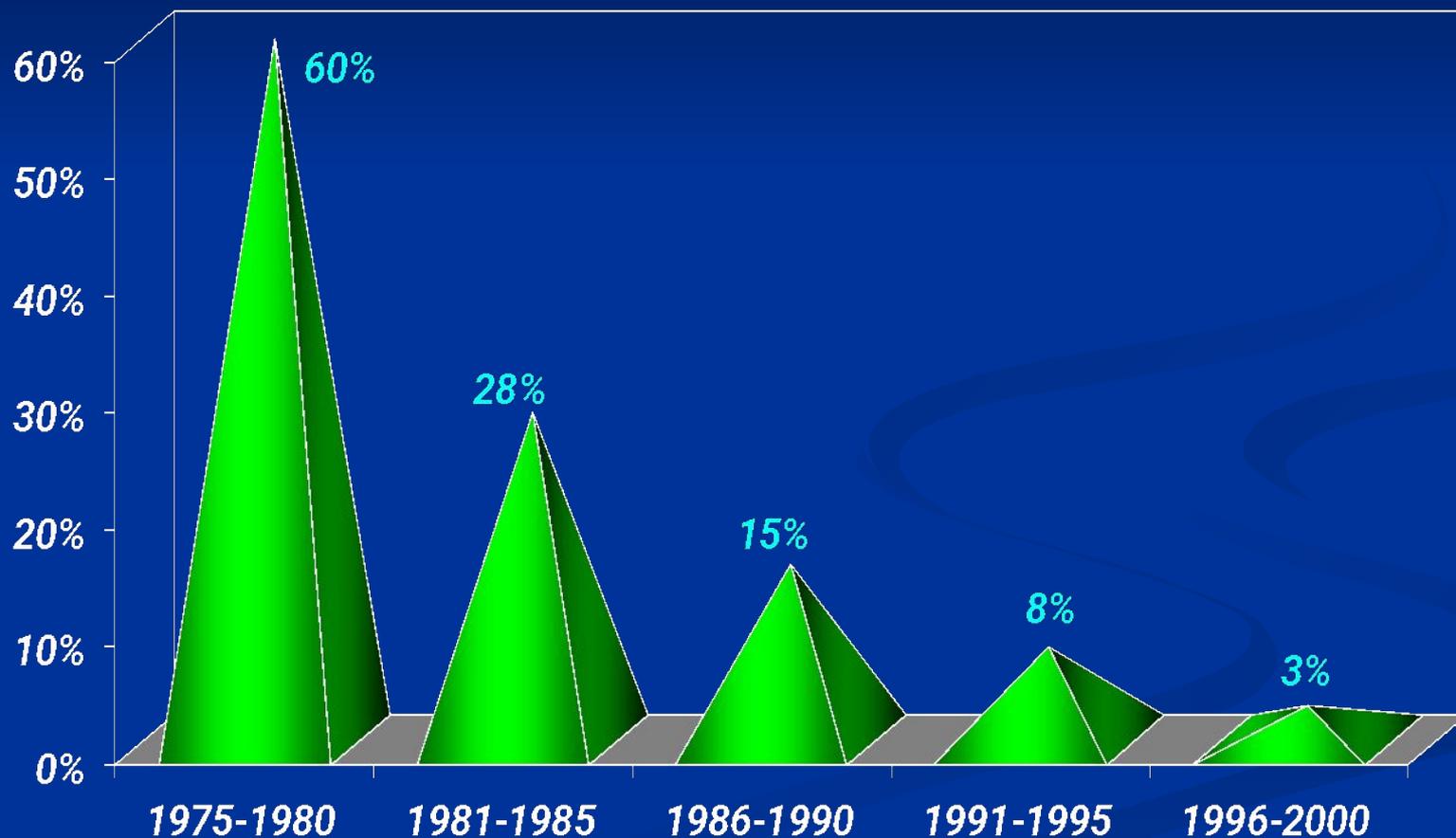
лечению являются:

- угрожающее жизни кровотечение из первичной опухоли или метастаза;
- перфорация опухолью стенки матки;
- резистентность первичной опухоли к стандартной химиотерапии первой и второй линий при отсутствии отдаленных метастазов;
- резистентность метастазов (при отсутствии первичной опухоли) в случае технической возможности одновременного удаления всех резистентных очагов.

Оптимальным объемом операции являются:

- органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста;
- резекция пораженного органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей (возможно – эндоскопическим путём).

Частота проведения гистерэктомий больным хориокарциномой матки



Трофобластические опухоли

Факторы риска

Возраст, характер первой беременности, промежуток между предыдущей беременностью и болезнью, уровень ХГТ до лечения, диаметр наибольшей опухоли, размеры метастазов, число метастазов и предшествующее лечение образуют прогностический индекс, подразделяющий случаи заболевания на категории низкого и высокого риска.

Трофобластические опухоли

Прогностический индекс

Прогностические факторы	0	1	2	4
Возраст	< 40	≥ 40		
Предшествующая беременность	Плодный занос	Аборт	Срок родов	
Количество месяцев от начала беременности	< 4	4 - <7	7-12	> 12
Уровень ХГТ сыворотки до лечения (МЕ/мл)	< 10 ³	10 ³ - <10 ⁴	10 ⁴ - <10 ⁵	> 10 ⁵

Трофобластические опухоли

Прогностический индекс

Прогностические факторы	0	1	2	4
Наибольший размер опухоли, включая матку	<3	3-<5 см	>5 см	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка почки	ЖКТ	Печень, головной мозг
Число метастазов		1-4	5-8	>8
Предшествующая безрезультативная химиотерапия			Один препарат	Два или более препарата

Трофобластические опухоли

Категории риска:

- ✓ прогностическая сумма 7 или меньше
 - низкий риск;
- ✓ прогностическая сумма 8 или больше
 - высокий риск.

Химиотерапия ЗТО

Низкий риск I линия (I-II стадии)

1 схема:

метотрексат – 50 мг в/м 1; 3; 5 и 7 день;
фолиниевая кислота (лейковорин) – 6 мг в/м
через 30 ч после введения метотрексата во 2;
4; 6 и 8 дни. Повторение курсов
химиотерапии с 14 дня (от 1 дня
химиотерапии).

2 схема:

метотрексат (по 20 мг/м² внутривенно 1 раз в
3 дня до суммарной дозы 150-180 мг),
дактиномицин (по 500 мкг внутривенно через
день до суммарной дозы 3,5-4 мг). Курсы
лечения повторяются каждые 2 нед.

Химиотерапия ЗТО

II линия

1. в случае возникновения резистентности опухоли к предыдущему лечению:
цисплатин (по 100 мг/м^2 внутривенно капельно с водной нагрузкой и на фоне противорвотной терапии в 1-й день),
этопозид (по 150 мг внутривенно капельно на 2-й, 3-й, 4-й, 5-й, 6-й дни). Курсы лечения повторяются каждые 2 нед.
2. **Дактиномицин** 500 мкг в/в струйно 1-5 дни (с противорвотной терапией). Повторение курсов с 15-го дня х/т.

ЕМА - СО

Курс 1.

1 день: **этопозид** 100 мг/м² (инфузия за 30 мин) + **метотрексат** 100 мг/м² внутривенно с последующей 12-ч. инфузией **метотрексата** 200 мг/м² + **дактиномицин** 0,5 мг внутривенно.

2 день: **этопозид** 100 мг/м² (инфузия за 30 мин) + **дактиномицин** 0,5 мг внутривенно + **лейковорин** 15 мг перорально или внутримышечно каждые 12 ч 4 дозы, начиная через 24 ч после метотрексата.

ЕМА - СО

Курс 2.

8-й день: **винкристин** 1 мг/м² внутривенно + **циклофосфан** 600 мг/м² внутривенно (за 30 мин.).

Альтернирующие курсы проводятся еженедельно: таким образом, лечение проводится в 1-й, 2-й, 8-й, 15-й, 16-й, 22-й дни.

Лечение в 1-2 дни проводится с обязательной гидратацией до 2 литров, трансфузией р-ра гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.

Высокий риск (III-IV стадии)

I линия

1. Схема ЦМДВ:

цисплатин (по 100 мг/м² внутривенно капельно с водной нагрузкой и на фоне противорвотной терапии), **метотрексат** (по 20 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 дня до суммарной дозы 180-200 мг), **дактиномицин** (по 500 мкг внутривенно через день до суммарной дозы 4 мг), **винкристин** (по 1,5 мг внутривенно 1 раз в нед. до суммарной дозы 4,5 мг).

Курсы лечения повторяются каждые 2-3 нед. при наличии нормальных показателей креатинина и нейтрофилов.

2. ЕМА – СО

II линия (резистентная опухоль)

ЕМА-СЕ

Этопозид 100 мг/м² в/в кап. 1-й, 2-й, 8-й дни.

Дактиномицин 500 мкг в/в 1-й, 2-й дни.

Метотрексат 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-ч инфузией в дозе 1000 мг/м² 1-й день.

Лейковорин 30 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем – каждые 12 ч – 7 доз.

Цисплатин 60-100 мг/м² 8-й день**

Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии*.

ЕР**

Цисплатин 100 мг/м² 1-й день.

Этопозид 100 мг/м² в/в кап. 1-5-й дни.

Повторение курсов с 21-го дня*.

ЕНММАС

Курс 1.

Этопозид $100\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно в 200 мл физ. р-ра ежедневно 1-5 дни.

Курс 2.

Гидроксимочевина 0,5г перорально с повторением каждые 12ч (всего 2 дозы) в 1-5 дни + **метотрексат** 50 мг (или $1\text{мг}/\text{кг}$, но не более 70 мг) внутримышечно каждые 48ч 4 дозы в 2-й, 4-й, 6-й и 8-й дни + **лейковорин** 6 мг внутримышечно через 30ч после каждой дозы **метотрексата** и 75мг перорально в альтернирующие (неметотрексатные дни).

Курс 3.

Дактиномицин 0,5мг внутривенно 1-5 дни

Курс 4.

Винкристин $1\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно + **циклофосфан** $400\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно 1 и 3 дни.

Курс проводят с интервалом 10-14 дней в зависимости от токсичности.

При наличии метастазов в головной мозг следует проводить облучение головного мозга по схеме: на весь головной мозг – при разовых дозах 2-3 Гр 5 раз в нед. до суммарной дозы 30 Гр и локальными полями на опухолевый очаг при разовой дозе 2 Гр до суммарной дозы 10 Гр.

При облучении с целью предотвращения или уменьшения отека головного мозга необходимо проводить дегидратационную терапию.

После исчезновения всех проявлений заболевания (достижение полной ремиссии) и при завершении основного индукционного лечения авторы считают целесообразным рекомендовать проведение еще 2 курсов однотипной профилактической химиотерапии.

Наблюдение

- Еженедельное определение уровня β -ХГ до тех пор, пока три раза подряд не будет получена норма.
- Затем ежемесячное определение гормона в течение года. При хориокарциноме – 2 года.
- Применение эффективной контрацепции.

Трофобластическая опухоль плацентарной площадки

- Редкая опухоль. Является разновидностью хориокарциномы.
- Образуется из клеток цитотрофобласта, характеризуется инвазивным ростом, метастазы появляются поздно.
- Уровни β -ХГ и плацентарного лактогена могут быть в норме!
- Химиотерапия малоэффективна.

Результаты лечения больных различными формами трофобластических опухолей с 1960 по 1980гг.

Диагноз	Число б-х	живы	%
Трофобластические опухоли всего	313	299	95
Без метастазов	218	218	100
С метастазами	95	81	85
Хориокарцинома всего	488	305	62,5
I стадия	153	144	92
II стадия	69	58	84
III стадия	219	100	45,5
IV стадия	47	3	6,5

Трехлетние результаты выживаемости больных ТБ

I – II стадии 95,9 %

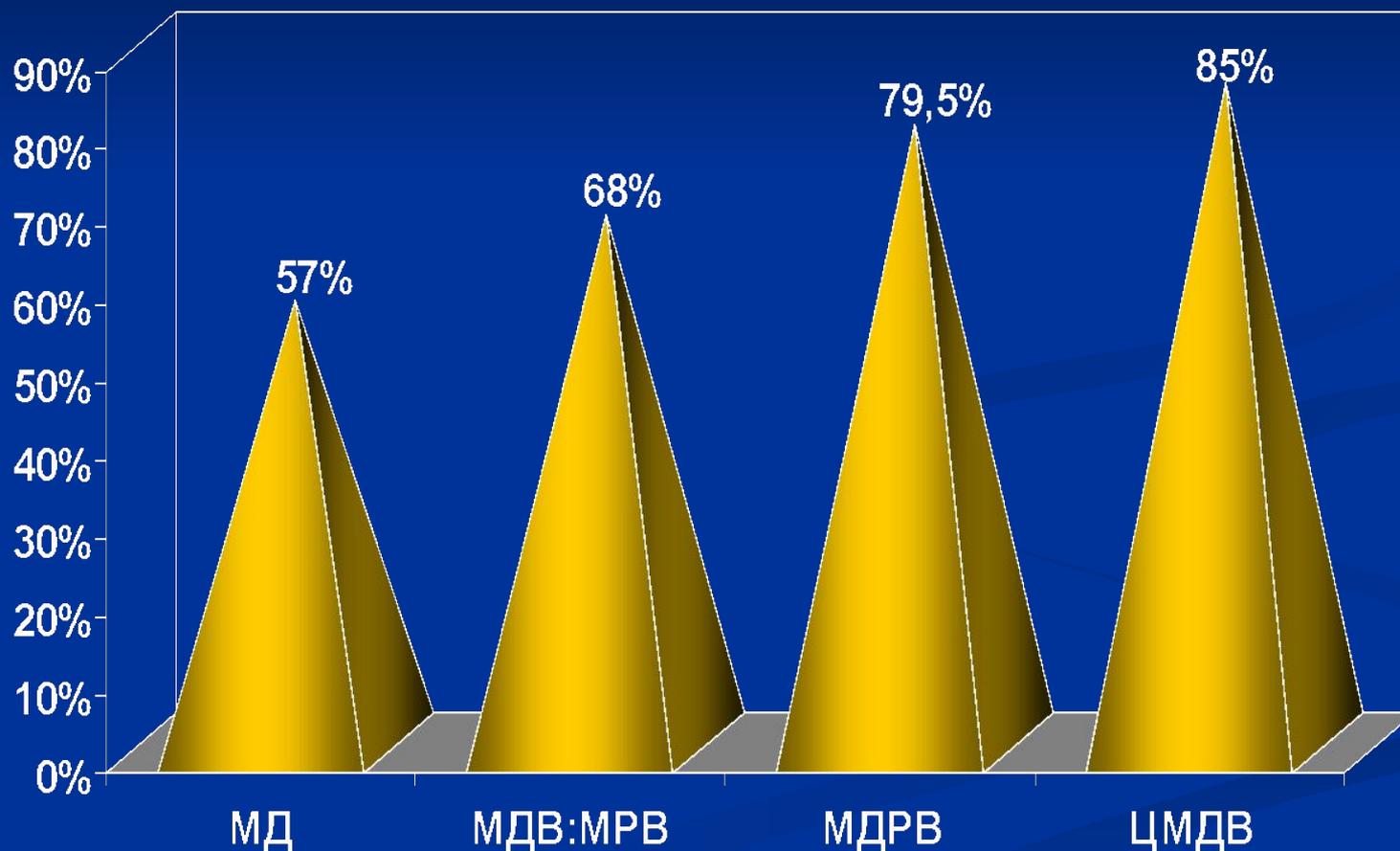
III стадия 61,8 %

IV стадия 12 %

Результаты лечения 124 больных злокачественными трофобластическими опухолями

Количество больных		124
<u>Излечено</u>	Всего	121(97,6%)
	I стадия	79(100%)
	II стадия	6(100%)
	III стадия	33(97%)
	IV стадия	3(6%)
Умерли		3(2,4%)
Частота развития резистентности		15(12,1%)
Частота выполнения гистерэктомии		3(2,4%)

3-летняя выживаемость больных с III-IV стадиями хориокарциномы матки в зависимости от схемы химиотерапии



Состояние репродуктивной функции больных, перенесших химиотерапию



Беременности после трофобластической болезни

- Основная масса беременностей заканчиваются нормальными родами. Повторные пузырные заносы встречаются примерно в 1% наблюдений. Пороки развития плода отмечаются примерно в 2% случаев.
- После окончания лечения по поводу трофобластической болезни должно пройти не менее года до наступления следующей беременности.

Спасибо за внимание